508残障人士无障碍阅读–本文有HTML支持代码 https://doi.org/10.1289/EHP6520-zh.

甲状腺激素受体与环境化学物质的高选择性结合

Charles W. Schmidt

https://doi.org/10.1289/EHP6520-zh

改变体内甲状腺激素工作方式的化学物质有可能导致严重的健康问题。甲状腺激素担负调节新陈代谢和发育的作用，其正常功能的破坏引起了人们的关注，特别是对于儿童的神经发育结局的影响。[1,2] 有证据表明，几种工业污染物会干扰甲状腺激素信号。[3,4,5,6] 这些发现引发了人们的猜测，许多其他化学物质可能与甲状腺激素受体（thyroid hormone receptors, TRs）相互作用，导致类似的效果。发表在《环境与健康展望》（*Environmental Health Perspectives*）上的一项研究表明，TR 与环境化学物质的结合比之前的怀疑具有更强的选择性。[7]

为了进行调查，科学家们使用体外（*in vitro*）方法筛选了 Tox21 化学库中的 8305 种化学物质。结果表明，筛选的化学物质中只有 11 种与 TRs 直接相互作用。“研究结果表明，化学物质很少直接影响 TR。” 美国环境保护署计算毒理学与暴露中心（Center for Computational Toxicology and Exposure）的毒理学家、通讯作者 Keith Houck 说道。根据 Houck 的说法，下丘脑–垂体–甲状腺轴的其他组成部分（负责控制甲状腺激素平衡的系统）应该优先于 TRs 进行额外的筛查。

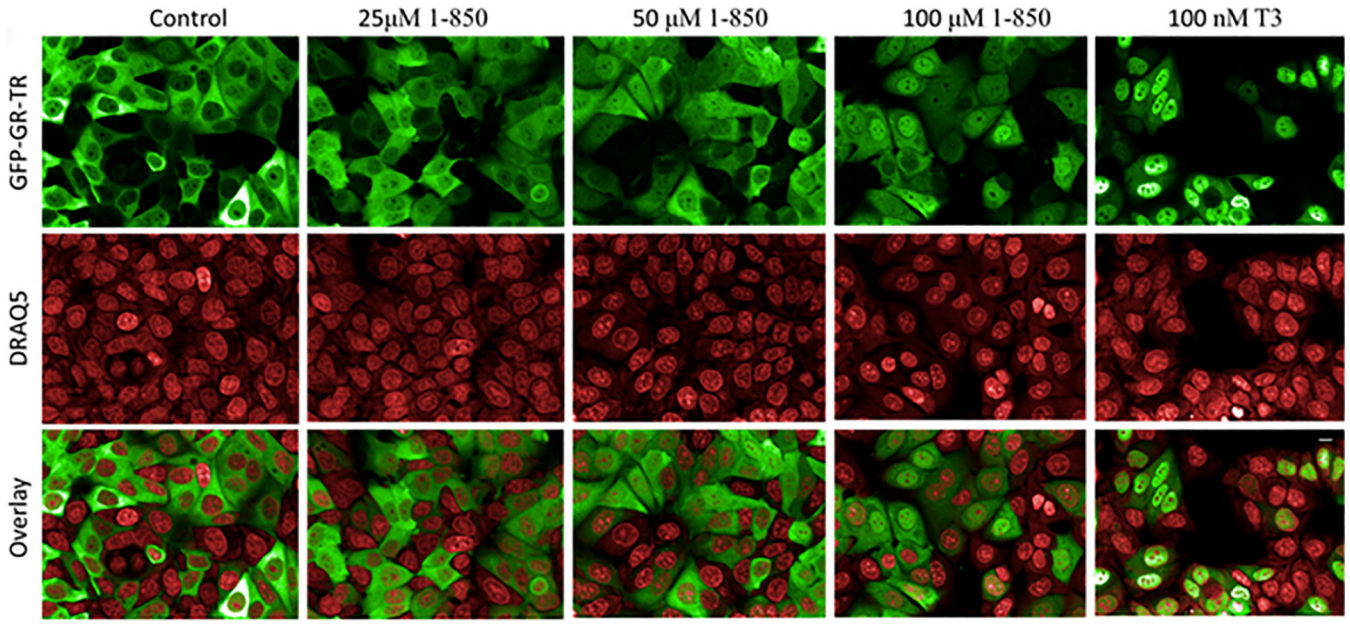
TRs 是一组核受体。它们与其他受体以及甲状腺激素相互作用，与 DNA 结合，从而调节特定基因的表达。

作为新研究的最初步骤，所有的 Tox21 化学物质都是使用 GH3-TRE-Luc 细胞系进行筛选。这种细胞系包括一个报告基因，由 TR–激素信号调控。[4] 报告基因产生一种生物发光蛋白，激活后会发出更明亮的光，这是因为[报告基因]暴露于化学物质中。较暗的光表明 TR 活性降低。

研究人员随后对活性化合物，即那些相对于未暴露细胞，增加或减少细胞发光的活性化合物，进行了额外的检测以进一步表征。其中一种检测方法是测试化学物质与一种叫做视黄醇类 X 受体（retinoid-X receptor，RXR）的分子相互作用，这种分子与 TRs 形成一种 DNA 结合复合物。与直接作用于 TRs 的化学物质不同，RXR 结合化合物可以间接激活 TRs。然而，由于科学家们对化学物质作用于 RXR 的间接影响知之甚少，“我们对于从目前的研究中推断出潜在危险不太有把握，” Houck 说。

此外，该研究团队还使用了一些化验方法来更具体地研究化学物质如何与 TRs 相互作用。在本研究中鉴定的 11 种与 TRs 直接结合的化合物中，8 种为激动剂， 3 种为拮抗剂。

北卡罗莱纳州立大学毒理学教授 Seth Kullman （没有参与这项研究）表示，这些发现支持了新的证据，即 TRs 在与之相互作用的配体类型上具有很强的选择性。相比之下，内分泌系统中的其他核受体，如雄激素和雌激素受体，则更为混杂，Kullman 说道，这意味着它们结合的化合物种类更多。但是鉴于它们在各种内分泌过程中的重要作用， TRs 和它们的间接相互作用仍然是毒理学研究的重要优先事项，他补充道。



该图展示了Houck 和同事开发的用于测试 TR 活性的模型。最上面一行：研究人员用一种会发绿光的蛋白质标记了经过工程处理的 TR 细胞，当它被引入人类乳腺癌细胞系时，显示出它的亚细胞位置。此受体显示存在TR拮抗剂（用 “1-850” 表示）或激动剂（用 “T3” 表示）。中间一行：为了测量细胞核中 TR 的数量，研究人员用荧光红染料标记细胞核。最下面一行：标记的 TR 和染色的细胞核的结合使研究小组能够证明一种化学物质会在多大程度上导致 TR 从细胞质转移到细胞核，换句话说，这种化学物质会在多大程度上干扰 TR 信号。Image: Paul-Friedman et al. (2019); DOI: 10.1289/EHP5314.

加州大学河滨分校的副教授 David Volz （也没有参与这项研究）表示，研究人员使用一系列测试进行化学筛选是很重要的，特别是考虑到体外（*in vitro*）试验不能完全反映活体动物的反应。“如果不使用补充试验，你有可能会得出错误的结论。”他说道。“这就是为什么作者使用证据权重法具有重要意义。这项研究的进一步探索很值得期待。”

Charles W. Schmidt，居住在缅因州波特兰市，获奖科普作家。他同时为《科学美国人》（*Scientific American*）、《科学》（*Science*）、*Undark*、《自然》（*Nature*）系列出版物，以及许多其他杂志、研究期刊和网站撰稿。

References

1. Ghassabian A, Trasande L. 2018. Disruption in thyroid signaling pathway: a mechanism for the effect of endocrine-disrupting chemicals on child development. Front Endocrinol (Lausanne) 9:204, PMID: 29760680, https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00204.
2. Mughal BB, Fini JB, Demeneix BA. 2018. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. Endocr Connect 7(4):R160–R186, PMID: 29572405, https://doi.org/10.1530/EC-18-0029.
3. Calsolaro V, Pasqualetti G, Niccolai F, Caraccio N, Monzani F. 2017. Thyroid disrupting chemicals. Int J Mol Sci 18(12):2583, PMID: 29194390, https://doi.org/10.3390/ijms18122583.
4. Freitas J, Cano P, Craig-Veit C, Goodson ML, Furlow JD, Murk AJ. 2011. Detection of thyroid hormone receptor disruptors by a novel stable *in vitro* reporter gene assay. Toxicol In Vitro 25(1):257–266, PMID: 20732405, https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.08.013.
5. Kollitz EM, De Carbonnel L, Stapleton HM, Ferguson PL. 2018. The affinity of brominated phenolic compounds for human and zebrafish thyroid receptor β: influence of chemical structure. Toxicol Sci 163(1):226–239, PMID: 29409039, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy028.
6. Kollitz EM, Kassotis CD, Hoffman K, Ferguson PL, Sosa JA, Stapleton HM. 2018. Chemical mixtures isolated from house dust disrupt thyroid receptor β signaling. Environ Sci Technol 52(20):11857–11864, PMID: 30212187, https://doi.org/10.1021/acs.est.8b03283.
7. Paul-Friedman K, Martin M, Crofton KM, Hsu C-W, Sakamuru S, Zhao J, et al. 2019. Limited chemical structural diversity found to modulate thyroid hormone receptor in the Tox21 chemical library. Environ Health Perspect 127(9):97009, PMID: 31566444, https://doi.org/10.1289/EHP5314.